

**Aus dem Hygienischen Institut der
Universität Würzburg.**

(Vorstand: Geheimrat Prof. Dr. K. B. Lehmann).

**Beiträge zur quantitativen Wirkung
von Chloroformdämpfen auf Tiere.**

(Bestimmung, Apparatprüfung, Mikroskopie).

Inaugural-Dissertation

verfasst und der Hohen Medizinischen Fakultät der
Bayrischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Marianne Manasse

aus Würzburg.

Würzburg 1930

Druck: Kath. Knaben-Erziehungsheim Homburg-Saar

Referent:

Geheimrat Prof. Dr. K. B. Lehmann

Beiträge zur quantitativen Wirkung von Chloroformdämpfen auf Tiere.

(Bestimmung, Apparatprüfung, Mikroskopie.)

Bei den Versuchen über die vergleichende Giftigkeit der praktisch wichtigen geschlorten Kohlenwasserstoffe im Hygienischen Institut Würzburg ist mir die Aufgabe zugefallen, drei Spezialfragen zu erörtern:

1. Ob sich beim Chloroform die theoretisch für den Liter berechnete Menge durch chemische Analysen finden lässt.
2. Einige Experimente über die Frage, ob und inwieweit durch kurzes Öffnen des Kastens der Chloroformgehalt beeinflusst wird.
3. Die Frage nach den histologischen Veränderungen der Lunge bei akut und mehr chronisch mit Chloroformdämpfen behandelten Tieren.

Meine Versuche sind besonders von Interesse für die gleichzeitig im Institut ausgeführten Versuche von Herrn Franz Lazarus „Neue Versuche über die quantitative Wirkung eingeatmeter Chloroformdämpfe“. Da bei der Arbeit Assistenz sehr angenehm war, haben wir uns gegenseitig geholfen und die von mir beschriebenen Versuche dienten Herrn Lazarus zu anderen Zwecken. Eine Beschreibung der Versuchsmethodik darf ich unterlassen, da sie bei ihm ausführlich gegeben ist.

1. Versuche über die Uebereinstimmung des Chloroform- gehaltes in dem von den Tieren geatmeten Luftstrom bei Be- stimmung durch Rechnung und Analyse.

Durch Rechnung wurde der Gehalt folgendermassen bestimmt: Es wurde ermittelt, wieviel Chloroform während des ganzen Versuchs in zeitlich gleichmässig verteilten Dosen in doppelt tubulierten erwärmten Mischflaschen eintropfen gelassen wurde und dieses Gewicht in Milligramm dividiert durch die Grösse des Luftstroms im Liter, der durch den Apparat ging.

Die Bestimmung des Chloroforms geschah in folgender Weise:

Wir schlossen 3 zu 1/4 mit Alkohol gefüllte Waschflaschen an den Kasten an und liessen während des Versuches daraus

6 bis 8 Ltr. Luft perlen durch Leerlaufenlassen einer Aspiratorflasche voll Wasser. Das in dem Alkohol festgehaltene Chloroform wurde nach der Methode von Vernon-Harcourt bestimmt, d. h. es wurde der Inhalt von Flasche I und II vereinigt, im Laufe einer halben Stunde mit 6 gr. Natrium versetzt und 6 h. im Rückflusskühler gekocht. Der Inhalt von Flasche 3 wurde ebenso, aber getrennt behandelt. Die dabei gelbbraun gefärbte Flüssigkeit wurde mit Wasser auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt, nachdem mit Schwefelsäure sorgsam neutralisiert worden war. Davon wurden mehrere, mindestens 2, nun nur noch blassgelb gefärbte Proben von 100 ccm nach Mohr titriert. Die Kontrollen stimmten nach einiger Uebung sehr gut. Um mich von der Brauchbarkeit der Methode zu überzeugen, machte ich folgende Bestimmungen mit abgewogenen Chloroformmengen; nachdem die beiden ersten Versuche misslungen waren, erhielt ich:

Versuch	Abgewogene Menge gr.	Gefundene Menge gr.	%
I	0,2976	0,2966	99,89
II	0,370	0,359	97,0
III	0,3341	0,3348	100,2
IV	0,2343	0,2247	95,91

Diese Resultate stimmen mit den früher im Institut erhaltenen sehr gut, im Mittel fand ich 98,2%.

Ich ging nun zur Untersuchung der Kastenluft über. Die Versuche verliefen folgendermassen:

Es wurde durch den 325 Ltr. fassenden leeren Kasten aus Glas und Eisen die Giftluftmischung von bestimmtem Gehalt (Milligramm pro Stunde (Liter pro Stunde) geleitet und zwar meist 1000 Ltr. in 1 h, also 166 Ltr. in 10 Minuten. Nach 20 Minuten ist das Volumen der Kastenluft einmal durch Giftluft ausgewaschen und ein Gehalt von 50% des berechneten Gehaltes der einströmenden Luft zu erwarten, nach 40 Minuten waren es 75%, nach 60 Min. 87%. Wir begannen gewöhnlich zwischen 3/4 und 1 Stunde nach Einschalten des Giftstroms mit dem Einsetzen je eines Tierpaares.

Bei Untersuchung der Luftproben aus dem Kasten fanden wir 82—94% der errechneten Konzentration (2 Katzen im Kasten.)

Versuch	Errechnete Konzentration mg/l	Gefundene Konzentration mg/l	%
II. chronisch	12,9	12,23	94,81
XI. chronisch	16,57	13,73	82,86
XIII. chronisch	18,5	16,68	90,14
I. akut	40	37,05	92,63
II. akut	50	42,70	85,40
V. akut	80	67,40	85,25
VII. akut	120	101,12	84,31

Diese 3 ersten Untersuchungen sind vorgenommen in den chronischen Versuchen d. h. solchen, die mehrere Tage und pro Tag 8 h dauerten, während der letzten 6—7 h des Versuchs. Sie ergaben da hier die Wirkung des schädlichen Raumes so gut wie ganz wegfällt, eine annähernd vollständige Uebereinstimmung mit der Theorie d. h. 2 mal 99 und 95% statt 98% bei den gewogenen Mengen. Da die Tiere etwas Gift durch Lunge und Pelz aufnahmen und auch sonst durch den Kitt und das Plastolin etwas verschwinden musste, so befriedigen diese Werte sehr. Ebenso kann man mit den Zahlen 92 — 83 % bei den anderen Versuchen zufrieden sein, es wurde hier bei den nur 22 — 90 Minuten dauernden Versuchen wohl öfters etwas rasch nach dem Einbringen angefangen, also wohl noch vor der Erreichung der gewollten Konzentration.

2. Versuche über den Einfluss des Türöffnens auf die Kastenluft.

Da Herr Franz Lazarus und ich bei unseren Versuchen mit Chloroform eine bedeutend grössere Giftigkeit gegenüber den früheren Versuchen fanden (s. Lazarus), gab uns Herr Geh. Rat Lehmann die Anregung, die Gründe hierfür näher zu untersuchen.

Die Versuchsanordnung war früher die gleiche wie bei uns, bis auf einen Punkt. Die Chloroformluftmischung wurde

in der üblichen Weise durch die durch ein Wasserrad bewegte Gasuhr in den Kasten geleitet in bekannter berechneten Konzentration und zwar ohne Versuchstiere.

Um die „leichte Narkose“ bei den Tieren zu prüfen, wurde entweder, und nach Erinnerung von Herrn Geh. Rat Lehmann meistens, eine Tür des Apparates einen Augenblick geöffnet, mit der Hand heineingegriffen, anfangs durch Zwicken der Ohren mit den Fingerspitzen mit Hilfe einer Pinzette die Extremitätenreflexe durch Drücken der Zehen geprüft. Zur Bestimmung der schweren Narkose wurde mit einer Federfahne die Cornea berührt, Diese Prozedur sollte in wenigen Sekunden verlaufen. Es ist aber denkbar, dass bei der Mitwirkung von jüngeren, unerfahrenen Praktikanten oder bei besonders gewissenhafter Feststellung zweifelhafter Reaktionen der Türspalt gelegentlich einmal etwas länger offen blieb. Nur in sehr seltenen Fällen wurde einmal ein Tier rasch herausgenommen, die Tür geschlossen und das Tier draussen etwas gründlicher untersucht, wobei es $\frac{1}{2}$ - 1 vielleicht auch einmal 2 Minuten lang in frischer Luft war, um dann sofort mit raschster Türöffnung wieder in den Apparat zurückgebracht zu werden. Während der Reizversuche, gleichgültig, ob das Tier im Apparat oder nach Herausnahme untersucht wurde, wurde die Duchsaugung der Giftluft nicht unterbrochen, wohl aber der Ventilator abgestellt. Es ist aber klar, dass während diesen kurzen Oeffnungszeiten die Gasuhr nicht gifthaltige Mischluft, sondern durch den Türspalt Zimmerluft einsaugte. Es schien aber Herrn Geh. Rat Lehmann damals der mögliche Fehler durch die beschriebene Manipulation nicht so gross, dass er das Resultat der Versuche stärker zu beeinflussen vermocht hätte. Da aber in unseren neuen Versuchen für Liegen bleiben, also eine Reaktion, zu der jegliches Oeffnen des Kastens unnötig war, die gleiche Konzentration gefunden wurde wie früher und nur für leichte und schwere Narkose die Giftigkeit jetzt erheblich grösser war, so kam Herr Geh. Rat Lehmann zu der Ueberzeugung, dass das Türöffnen einen grösseren Einfluss auf den Versuch hatte, als bisher angenommen wurde. Insbesondere kann hier langsame Gründlichkeit zum Fehler werden. Es wurde deshalb in unseren Versuchen eine verbesserte Art der Reizung eingeführt, indem die Tiere mechanisch durch starke, steife Drähte an den Füssen gereizt wurden, welche durch markstückgrosse Löcher in die Glasschei-

ben dauernd in den Kasten eingeführt waren. Eingedichtet waren sie durch etwas Plastolin, sodass die Drähte frei im Kasten bewegt werden konnten. In ähnlicher Weise wurde der Cornealreflex durch eine kleine Vogelfederspitze geprüft die, wie es eben vom Draht beschrieben ist, ebenfalls dauernd in den Kasten eingeführt war. Dadurch war jedes Türöffnen vermieden und sowohl ein Entweichen von Giftgasen aus dem Kasten unmöglich gemacht, als auch die kurzen Erholungspausen in frischer Luft abgestellt, die dem Tier in den früheren Versuchsanordnungen gelegentlich zuteil wurden.

Es wurde mir nun die Aufgabe gestellt, zu untersuchen, inwieweit kurzes Öffnen der Tür einen vorher festgestellten Gehalt an Chloroform im Raume störe und ob sich der gesunkene Gehalt in wenigen Minuten wieder zu der ursprünglichen Höhe steigern. Dazu wurde ohne Einschaltung von Tieren im leeren Kasten eine Durchleitung von konstanten Mengen Chloroform mit Luft gemischt durchgeführt und nach etwa 1 Stunde der Chloroformgehalt bestimmt.¹⁾ Von der theoretisch berechneten Menge fand ich so (Tab. I Stab 4 auf Seite 8) in 10 Versuchen 4 mal 80 — 84% und 6 mal 65,5 - 77,6%, ein Beweis, dass die Versuche meistens etwas zu früh begonnen haben, ehe eine Erreichung des berechneten Gehaltes eingetreten war. Es wurde nun der auf diese Weise bestimmte Gehalt gleich 100 gesetzt und darauf in Stab 7 und 9 der Tabelle der Gehalt der späteren Entnahmen umgerechnet. Die Entnahme der Probe geschah in diesen Versuchen dadurch, dass eine mit der Wasserstrahlpumpe bis auf 15 mm Quecksilber evakuierte Literflasche durch ein zunächst verschlossenes Röhrchen durch einen Gummistopfen hindurch mit der Mitte des Kastens in Verbindung gesetzt wurde. Dann wurde der Quetschhahn geöffnet und Kastenluft angesaugt.²⁾ Die niedrigste Zahl, Stab 7 die gefunden

1) In dieser Versuchsreihe wurde eine im Hyg. Institut von Herrn Dr. von Zezschwitz unterdessen ausgearbeitete Bestimmung des Chlors verwendet. Das organisch gebundene Chlor wird durch Durchsaugen durch glühendes Calciumoxyd in einem Quarzröhrchen in Chlorcalcium verwandelt und nach Mohr titriert. Näheres Dissertation von Pfaß: „Über eine neue Chlorbestimmung in geschlorten Kohlenwasserstoffen. Med. Diss. Würzburg 1930. - Ich habe selbst von abgewogenen Chloroformmengen 100; 97.8 106,3 mg wiedergefunden.

2) Dabei erhielt man etwas zu wenig. Doch ergab eine Rechnung, dass das nicht vollständige Evacuieren und das Einsaugen der Glasröhrchenluft den Gehalt der Flaschenluft nur um höchstens 2 Proz. vermindert haben kann. Ausserdem wurde immer nach der gleichen Methode gearbeitet, sodass alle Zahlen um eine Kleinigkeit von etwa 2 Proz. zu niedrig gefunden wurden.

wurde, war 51⁰/. Diese weicht von den anderen stark ab. Die nächst niedrigsten sind 57 und 60. Die Entnahme wurde gemacht sofort nach dem Schliessen der 5-6 Sekunden lang offenen gestandenen Tür. Die Analysen der Proben ergaben, wie die Tabelle lehrt, dass in der Mitte des Kastens der Gehalt von 100⁰% meist auf etwa 80⁰% gesunken war.

Tabelle I

	Errechnete Menge	Konzentration vor dem Türöffnen		Oeffnungsdauer	Konzentration unmittelbar nach dem Türschliessen nach 3-5 sec. langem Oeffnen		Zeit	Konzentration nach der Entnahme	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	mg/l	mg/l	%	sec.	mg/l	% von 4	min.	mg/l	% von 4
I.	50	32,9	65,8	4	25,54	79,06	1 1/2	29,79	92,23
II.	50	38,26	76,5	5	26,55	69,38	2	36,15	90,19
III.	50	38,78	77,6	6 1/2	19,92	51,36	3	36,14	92,57
IV.	60	39,30	65,5	6	23,82	60,59	3	40,06	101,9
V.	58	48,65	84	5	40,11	82,44			
VI.	60	48,22	80,4	5	36,95	75,18	1 3/4	37,12	76,98
VII.	60	48,94	81,6	5	28,02	57,24		38,80	79,26
VIII.	80	53,09	66,4	5	41,29	77,68	1 1/2	45,60	85,85
IX.	80	57,61	72,0	5	46,0	78,71			
X.	80	64,14	80,2	5	55,12	86,0			
Mittel	-	-	76,0	-	-	71,7	-	-	88

Die Versuche zeigen also, dass gleich nach dem Oeffnen ein deutliches starkes Sinken des Gehaltes in der Kastenmitte eingetreten war. Aber ein weiterer Versuch, der 1 1/2 - 3 Minuten später vorgenommen wurde, nachdem der Gasstrom 1 1/2 - 3 Minuten wieder durch den Apparat gegangen war und der Mischapparat die eingedrungene Frischluft gleichmässig gemischt hatte, ergab als niedrigste Zahl 76, als höchste 102, im Durchschnitt 88⁰/. Das bedeutet, dass dieses flüchtige Oeffnen tatsächlich nur eine mässige und vor allen Dingen flüchtige Herabsetzung des Gehaltes im Gefolge hat. Dass sich der Gehalt so rasch regeneriert, hängt offenbar damit zusammen, dass der Liter, der nach dem kurzen Oeffnen an einer Stelle entnommen wurde, wo der Gehalt ein besonders niedriger war,

während die dritte Probe einige Minuten später schon wieder das gut gemischte Gas enthielt.

Vorläufig komme ich also zu dem Resultat, dass die Ueberlegungen, die Herrn Geh. Rat Lehmann seinerzeit veranlasst hatten, beim Türöffnen gewisse Reizungen vorzunehmen tatsächlich nur flüchtig und nicht allzu stark den Gehalt veränderten, wenn man nicht zu eifrig und gründlich prüft.

3. Histologische Untersuchungen an den Organen besonders Lungen von Katzen, die an Folge von Chloroformeinatmung gestorben waren.

Bei den 10 akuten und 14 chronischen Versuchen starben im ganzen 7 Tiere. Der Tod erfolgte bei 2 Tieren am Schluss des Versuches, bei 3 Tieren einen Tag darnach, bei 1 Tier 2 Tage und bei 1 Tier 4 Tage nach dem Versuch. Unsere histologischen Befunde an den Organen stimmen im ganzen mit denen der Autoren überein, nur unsere Lungenbefunde sind schwerer.

Le ng e m a n n fand bei seinen Versuchen mit Hunden meist fettige Degeneration in Herz, Leber und Nieren, bald mehr oder weniger auf ein Organ beschränkt. Die Nierenveränderungen sind meist ganz gering.

N o t h n a g e l, der Kaninchen das Chloroform injizierte, stellte fest, dass das Herz regelmässiger und intensiver ergriffen war als die Leber, die Nierenepithelien waren in 2 Fällen von 9 getrübt.

S t o m m e l untersuchte Organe von Hunden, Katzen, Meerschweinchen und Ratten und behauptete, der Grad der fettigen Entartung sei von der Dauer der Einwirkung abhängig.

L i s s a u e r fand bei seinen Tierversuchen regelmässig Nekrose und Verfettung in Herz und Leber, an den Nieren selten geringe Veränderungen.

S t r a s s m a n n stellte gerade bei Katzen eine Verschiedenheit des Individuums für die Nachwirkung des Chloroforms fest.

L ö f f l e r injizierte das Chloroform Mäusen, Ratten und Kaninchen unter die Haut oder die Bauchhöhle. Er führt die Lebernekrose auf eine durch das Chloroform hervorgerufene Strömungsverlangsamung in den Gefässen zurück.

Ich komme später auf einige Beobachtungen der Autoren über Veränderungen der Lungen zurück.

Ich gebe nun die Uebersicht aller meiner mikroskopischen

Untersuchungen. Es wurden von jedem Tier meist Herz, Leber, Niere und Lunge untersucht.

Tier 100. 4050 gr. Akuter Versuch, Konzentration des Chloroforms 60 mgr. pro Liter. † im Kasten.

Herzmuskel: ausser Hyperaemie der Arterien und Kapillaren keine histo—pathologischen Veränderungen.

Lunge: Emphysem mässigen Grades. Hyperaemie, geringe Bronchitis und Peribronchitis. Keine Bronchepneumonie.

Leber: Geringfügige Stauung und zentrale Nekrosen mit Verfettung, grösstenteils infiltrativ. An 2 Stellen im Schnitt umschriebene leukozytäre Infiltration.

Niere: Trübe Schwellung der Harnkanälchenepithelien und Verfettung vorwiegend infiltrativen Charakters. Keine Nephritis.

Tier 103: 2450 gr. Akuter Versuch, 50 mg/l, † 4 Tage nach dem Versuch.

Herzmuskel: Interstitielles Fett nicht vermehrt. Keine Degeneration. Keine Fragmentatio.

Lunge: Emphysem und hochgradige Hyperaemie. Lumina der Bronchien frei, peribronchial lympho- und leukozytäre Infiltrationen. Bronchopneumonie.

Leber: Geringer Grad von Stauungsatrophie mit zentralen Nekrosen.

Tier 109, 2500 gr. Chronischer Versuch 2 mal 8 Stunden 13 St. 20 Min. nach dem Versuch.

Herzmuskel: Arterien und Kapillaren hochgradig gefüllt. Durchgehende fettige Degeneration. Interstitielles Fett nicht vermehrt. Keine Fragmentatio.

Lunge: Bronchitis, Peribronchitis, entzündliche Hyperaemie, z. T. beträchtlichen Grades, Bronchopneumonie, Emphysem.

Leber: Hochgradige Stauungsatrophie. Unregelmässige Haemorrhagien in grosser Ausdehnung. Degenerative Verfettung in zentraler Anordnung und Nekrosen. In den besonders betroffenen Partien hier und da zellige Infiltrate, offenbar in der Hauptsache Leukozyten.

Niere: Trübe Schwellung der Harnkanälchen epithelien und degenerative Verfettung neben fettiger Infiltration. Glomeruli

1. Herrn Privatdozent Dr. Willer vom pathologischen Institut, der meine im hygien. Institut angefertigten Schnitte durchsah und mir bei der Deutung beistand, bin ich zu herzlichem Danke verpflichtet.

von gehöriger Grösse und nicht besonders zellreich. Keine Infiltrationen.

Tier 105, 1840 gr. Chronischer Versuch, 2 mal 8 Std. † in der Nacht nach dem Versuch.

Herzmuskel: Infiltrative Verfettung, keine degenerativen Veränderungen, keine Fragmentatio.

Lunge: Hochgradiges entzündliches Oedem, Bronchopneumonie.

Leber: Stauungsatrophie und unregelmässige Haemorrhagien. In den zentralen Partien der Acini Nekrosen und fettige Degeneration.

Niere: Trübe Schwellung der Harnkanälchenepithelien in besonders hohem Grade. Daneben umschriebene lymphozytäre Infiltrationen im Interstitium: Herdförmige interstitielle Nephritis.

Tier 115. 4005 gr. Akuter Versuch, 40 mg/l, † in der Nacht nach dem Versuch.

Leber: Hochgradige degenerative Verfettung fast in ganzer Ausdehnung der Acini. Perivasculäre Infiltrationen von Leukozyten.

Niere: Hochgradige trübe Schwellung der Harnkanälchenepithelien mit fettiger Degeneration: Nephrose.

Tier 106. 2450 gr. Akuter Versuch, 70 mgr/l, † 2 Tage nach dem Versuch.

Herzmuskel: Keine Fragmentatio. Kleine Arterien und Kappillaren stark injiziert. Durchgehende fettige Degeneration.

Lunge: Starkes Emphysem. Bronchitis und Peribronchitis, sowie hochgradige Hyperaemie. Um einzelne Bronchien geringe Ablagerungen anthrakotischen Pigmentes.

Leber: Mässiger Grad von Stauung. Umfangreicher Haemorrhagien, zentrale Nekrosen und fettige Degeneration. Glisson'sche Kapsel frei von histopathologischen Veränderungen. Nekrosen und degenerative Verfettung von beträchtlichem Umfang. Interlobuläre Gallengänge ohne jeglichen Inhalt.

Tier 112. Konzentrat. 12—18 mgr/l. Chronischer Versuch 14 mal 8 Std., † nach dem 14. Versuch im Kasten.

Herzmuskel: Geringe fettige Infiltration.

Lunge: Hochgradige Hyperaemie in allen Teilen, in den Bronchien, peribronchial und in den Alveolen Leukozytenanhäufungen: Bronchitis, Peribronchitis, Bronchopneumonie.

Daneben Atelektase und Emphysem. Oedem mikroskopisch in mehreren Schnitten nicht erkennbar.

Leber: Neben mässiger Stauung und zentralen Hyperaemien fettige Infiltration.

Niere: Trübe Schwellung der Harnkanälchenepithelien. Glomeruli hochgradig hyperaemisch und auch zellreich. Im Bereich des Nierenmarkes herdförmige Haemorrhagien.

Unsere Ergebnisse sind folgende:

Im Herzmuskel wurde nur bei 2 von 6 untersuchten Herzen fettige Degeneration gefunden: 1. bei Tier 109, das 2 Tage im chronischen Versuch gewesen und nicht mehr aus der Narkose erwacht war, 2. bei Tier 106, das am 2. Tag nach einem akuten Versuch mit 70 mgr./l, der 35 Minuten dauerte, erlag. Die fettige Degeneration des Herzmuskeln steht also anscheinend in keinem Zusammenhang mit der Dauer der Einwirkung oder der Konzentration des Chloroforms.

Die Leberveränderungen, die wir an unseren Versuchstieren beobachten konnten, waren mehr oder weniger deutlich ausgesprochen vorhanden. Sie bestanden in den geringeren Graden in einer mässigen Stauung, Hyperaemie und fettiger Infiltration, in den stärkeren Graden in umfangreichen Haemorrhagien, zentralen Nekrosen und fettiger Degeneration. Diese Veränderungen liessen sich häufig schon makroskopisch gut erkennen. Die fast stets vorhandene Stauung drückte sich meist aus in einer mehr oder weniger deutlichen Läppchenzeichnung auf dem Schnitt des Organs, die fettige Infiltration in einer peripheren gelben Hofbildung um ein dunkleres Zentrum. Die Schnittfläche des Organs zeigte fast in allen Fällen das Bild der parenchymatösen Trübungen.

Histologisch wurden alle diese Veränderungen bestätigt und zwar an Präparaten mit Haematoxylin-Eosinfärbung und Scharlachrotfärbung. Die mikroskopischen Bilder, die wir bei den einzelnen, soeben mitgeteilten Veränderungen sahen, entsprechen den bekannten Veränderungen in der menschlichen Pathologie. Bemerkenswert erscheint, dass die in den ausgesprochenen Fällen beobachteten Nekrosen in der Hauptsache acino-zentral gelegen sind und dass in diesen Fällen meist auch eine degenerative Verfettung vorhanden ist.

Wenn ich kurz auf einzelne Versuche aus meiner Versuchsreihe hinweise, so ist zu sagen, dass die Leberverände-

rungen des Tieres 112, das 14 mal 8 Std. bei Konzentration von 12 - 18 mg/l im Versuch war, sich als verhältnismässig gering erwiesen. Sie bestanden in mässiger Stauung, Hyperaemie und fettiger Infiltration. Dagegen waren die Leberveränderungen in wieder anderen Fällen viel ausgeprägter vorhanden so bei den Tieren 106 und 115. Diese Tiere wurden nur je einmal mit Konzentrationen von 70 bzw. 40 mg/l narkotisiert und es fanden sich bei ihnen viel kräftigere Haemorrhagien die beschriebenen zentralen Nekrosen und degenerative Verfettung.

Die Nierenbefunde, die leicht als sehr bedeutungsvoll imponieren können, sind vorsichtig zu beurteilen, da durch K. B. Lehmann und Treutleinnachgewiesen wurde, dass schon die normalen Katzennieren Befunde zeigen wie Verfettung, Bindegewebswucherung, Rundzellenherde, die teilweise als Altersveränderungen, z. T. als verminöse Prozesse angesehen werden.

Nachteilige Einwirkungen auf das atmende Parenchym der Lungen im Anschluss an Chloroformnarkosen sind von klinischer Seite bekanntlich nicht ohne Unrecht gefürchtet. Meist dürfte es sich um bronchitische und bronchopneumonische Veränderungen handeln. Es muss im Zusammenhang mit unseren Untersuchungen von Interesse sein, ob sich ähnliche Veränderungen auch hier erzielen lassen. Von vorneherein fragt es sich, ob derartige entzündliche Veränderungen in den Lungen in einem unmittelbaren Zusammenhang mit dem Chloroform gebracht werden dürfen. Das ist wohl sicher nicht der Fall, im Gegensatz zu den toxischen Einwirkungen auf Leber und Herz. Vielmehr dürfte es so sein, dass durch die Inhalation des Chloroforms ein Reizzustand der Atmungsorgane gesetzt wird, der sekundär erst einer bakteriellen Bronchitis und Bronchopneumonie den Boden bereitet. Hierfür sprechen auch unsere eigenen Untersuchungen. Bevor wir diese mitteilen, sind einige kurze Literaturhinweise angebracht.

Fraenkel, der über 5 verschiedene Fälle von Chloroformtod beim Menschen berichtet, hat in den Lungen so gut wie gar keine pathologischen Befunde angetroffen.

Ebenso Ostertag, der sogar die einzelnen Tiere mehrmals narkotisierte.

Schultze, berichtet von 8 Fällen von Pneumonie nach Chloroformnarkose, von welchen 7 daran starben.

Ebenso schreibt Czerny von einer grossen Zahl von Pneumonien nach Chloroformnarkosen (zitiert nach von Bruns).

Makroskopisch bestanden die Veränderungen, die wir bei unseren Versuchstieren beobachten konnten, in einer Blähung der Lungenränder und in stellenweisen Hyperaemien. Weiterhin fand sich fast stets, besonders in den potrahierten Versuchen eine entzündliche Rötung der Bronchialschleimhaut, die oft mit einem eitrigen Exudat belegt war. Als Folge dieser Bronchitis liessen sich in manchen Organen kleinere circumskripte Atelektasen beobachten. In der Mehrzahl der Fälle bestanden auch makroskopisch nachweisbare entzündliche Verdichtungen des Lungengewebes in den Unterlappen. Die histologischen Befunde entsprachen diesen Veränderungen völlig. Eine Bronchopneumonie oder doch wenigstens eine Peribronchitis liess sich mikroskopisch stets nachweisen.

Ich deutete bereits an, dass die Veränderungen in den potrahierten Versuchen besonders ausgesprochen vorhanden waren. Der Grad der Veränderungen scheint abhängig zu sein von der Dauer der Einwirkung des Chloroforms; Tier 109, das bei einer Konzentration von 70 mg/l 50 Min. im Versuch war, zeigt einen verhältnissmässig kleinen Befund starkes Emphysem, Bronchitis und Peribronchitis, ebenso Tier 100, (60 mg/l, Versuchsdauer 1 St. 31 Min.): Emphysem mässigen Grades, Hyperaemie, geringe Bronchitis und Peribronchitis. Bei den Tieren, an welchen chronische Versuche bei 12 bis 18 mg/l gemacht wurden, fanden wir die hochgradigsten Veränderungen. Beispiele dafür sind:

1. Tier 105 (Versuchsdauer 2 mal 8 Std.): Hochgradiges entzündliches Oedem, Bronchopneumonie. 2. Tier 112 (Versuchsdauer 14 mal 8 Std.): Hochgradige Hyperaemie in allen Teilen; in den Bronchien peribronchial und in den Alveolen Leukozytenanhäufungen; Bronchitis, Peribronchitis, Bronchopneumonie. Daneben Atelektate und Emphysem.

Auf Grund unserer Befunde dürfen wir sagen, dass die spezifischen Veränderungen durch das Chloroform in den grossen Parenchymen der Leber und des Herzens zu suchen sind, während die Todesursache wohl stets auf die Veränderungen in den Lungen zurückzuführen ist. Um diese Frage einwandfrei zu entscheiden, könnte es angebracht erscheinen

an Stelle kleiner ausgewählter Stückchen die ganzen Lungen in Serien zu untersuchen.

Herrn Geheimrat Dr. K. B. Lehmann spreche ich meinen besten Dank für die Ueberlassung der Arbeit und für seine Unterstützung dabei aus. Herrn Professor Dr. Ludwig Schmitt-Kehl danke ich für seine freundliche Hilfe bei den Versuchen.

Literatur.

1. K.B. LEHMANN mit vielen Schülern:
Die geschlortten Kohlenwasserstoffe der Fettreihe. Arch. Hyg, Bd. LXXIV. 1911.
2. VERNON-HARCOURT. Journal of the chemical socety Bd, 75. S. 1060.
3. LENGEMANN: Beiträge zur klin. Chirurgie 1900 (27,805
4. NOTNAGEL: Berliner klin. Woch. 1866, 31.
5. STOMMEL: Dissertation Bonn, 1889.
6. LISSAUER: Virchows Archiv. 1914 (263).
7. STRASSMANN: Virchows Archiv. Bd. 115. 1899.
8. LOEFFLER: Virchows Archiv. Bd. 269. H. 3.
9. FRAENKEL: Virchows Archiv. Bd. 127. 1898, Bd. 129 S. 254.
10. OSTERTAG: Virchows Archiv. Bd. 118.
11. SCHULTZE: Zentralblatt f. Chirurgie. 1897.
12. LEHMANN, K. B. u. TREUTLEIN: Untersuchungen über den histologischen Bau und den Fettgehalt der Niere der Katze, Frankf. Zeitschr. f. Pathol, Bd. 15 1914.

Lebenslauf.

Ich, Marianne Manasse, wurde am 24. 12. 04 als Tochter des Universitätsprofessors Paul Manasse und seiner Frau Helene, geb. Hess, in Strassburg i. E. geboren. Ich besuchte dort die Höhere Mädchenschule bis 1919, dann das Realgymnasium der Sophienschule in Würzburg, in der ich 1925 die Reifeprüfung ablegte. Dann studierte ich an der Universität Würzburg 4 Semester Medizin, legte im Februar 1927 mein Physikum ab und nach weiteren 6 Semestern im Sommer 1930 das medizinische Staatsexamen.

Vorstehende Dissertation habe ich unter Leitung des Herrn Geheimrat Professor Dr. K. B. Lehmann verfasst und ich versichere ehrenwörtlich, dass ausser der angegebenen Quellen darüber hinaus keine weitere Beihilfe stattgefunden hat.